

VU Research Portal

Tracing tubal factor infertility

van Ess, E.F.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Ess, E. F. (2019). *Tracing tubal factor infertility: Using clinical and serological factors for prediction of Chlamydia trachomatis induced TFI*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

In deze thesis worden verschillende benaderingen voor verbetering van de predictie van chlamydia geïnduceerde tubaire infertiliteit beschreven. Het overkoepelende onderwerp in deze thesis is de *Chlamydia trachomatis* (CT) serologie, die in alle studies in dit proefschrift een cruciale rol heeft gespeeld. CT is door de WHO benoemd tot de meest prevalentie behandelbare seksueel overdraagbare aandoening (SOA) wereldwijd, met jaarlijks meer dan 130 miljoen infecties. Tot 80% van vrouwen met een CT infectie ervaart geen klachten, waardoor vele infecties niet gediagnostiseerd worden en onbehandeld blijven. Hoewel in meer dan 90% van geïnfecteerde vrouwen binnen twee jaar de CT infectie door het immuun systeem wordt geklaard, is vroegtijdige diagnose en behandeling van CT infecties van groot belang om het risico op complicaties, zoals pelvic inflammatory disease (PID), extra uterine graviditeit (EUG) en tubaire infertiliteit, te minimaliseren. Helaas worden veel CT infecties te laat of niet gediagnostiseerd, waardoor in een significant deel van onbehandelde vrouwen complicaties optreden. In het eind van de jaren 70 en begin jaren 80 ontdekten Finse wetenschappers dat infertiele vrouwen met tubapathologie significant hogere CT IgG antistof titers hadden dan zwangere vrouwen. Gebaseerd op deze bevinding werd de chlamydia antibody test (CAT) ontwikkeld en toegepast in fertiliteitsklinieken. Sinds de jaren 90 wordt de CAT in Nederland in een deel van de fertiliteitscentra gebruikt voor de risico-inschatting van door CT geïnduceerde tubaire infertiliteit, en beïnvloedt daarmee de keuze van de gynaecoloog voor de methode van diagnostiek voor tubaire infertiliteit (te weten hysterosalpingografie (HSG) of laparoscopie). Door de jaren heen is de voorspellende waarde van CAT voor CT geïnduceerde tubaire infertiliteit niet heel hoog gebleken: bij 40-45% van de CAT-positieve patiënten die laparoscopie ondergingen blijkt er geen sprake te zijn van tubaire infertiliteit, en bij 20% van CAT-negatieve vrouwen is er wel tubaire infertiliteit. Deze laatste groep loopt onnodig vertraging op in het fertiliteitstraject, als deze patiënten met een expectatief beleid naar huis worden gestuurd. Het hoofddoel van de studies in deze thesis is het verbeteren van de voorspelling van door CT geïnduceerde tubaire infertiliteit door middel van niet-invasieve diagnostiek, zoals klinische kenmerken van de patiënt in het algemeen en CT IgG serologie in het bijzonder. Een zeer sensitieve en specifieke voorspellende test zal het gebruik van invasieve technieken voor het diagnosticeren van tubaire infertiliteit, zoals HSG en laparoscopie, verminderen en het fertiliteitstraject voor vrouwen met tubaire infertiliteit bespoedigen. De bespoediging van het fertiliteitstraject richting een eventuele IVF-behandeling is van niet te onderschatten belang, gezien het feit dat de leeftijd waarop vrouwen voor het eerste

zwanger proberen te worden toeneemt. Vertraging in het fertiliteitstraject van deze al oudere vrouwen vermindert de kans op een zwangerschap.

Hoofdstuk 1, de algemene inleiding van deze thesis, is een introductie van de *C. trachomatis* bacterie, zijn levenscyclus, de pathologie en complicaties van infectie, en de epidemiologie van zowel genitale infecties als secundaire complicaties. Ook wordt de rol van verschillende CT serologie technieken in de voorspelling van tubaire pathologie, in wetenschappelijk onderzoek en in de kliniek, uitgebreid beschreven. In dit hoofdstuk komen ook de doelstellingen van de studies in deze thesis aan bod.

In **hoofdstuk 2** is de stabiliteit van CT IgG antistoffen in zelf afgenomen capillair bloed beschreven. Deze studie is van belang voor toepassing van doe-het-zelf afname van bloed door proefpersonen in epidemiologische studies. Bij 35 vrouwen werd serum thuis afgenomen middels een vingerprik en opgevangen in BD Microtainers. De drie serum samples van elk proefpersoon werden twee uur (t0), vier dagen (t1) en zeven dagen (t2) na afname geanalyseerd. De kappa waarden tussen t0, t1 en t2 toonden een hoge graad van overeenkomst: 0.83 (t0 vs. t1) en 0.90 (t0 vs. t2). Op basis van deze studie werd geconcludeerd dat zelf afname van bloed in epidemiologische studies goed kan worden toegepast en dat de vertraging van analyse na afname door verzending met de post geen belemmerende factor is.

Hoofdstuk 3 richt zich op de voorspellende waarde voor tubaire infertiliteit van twee verschillende CT IgG testen. Deze studie werd gedaan in een cohort van infertiele vrouwen die de fertiliteitskliniek van het Universitair Medisch Centrum Groningen bezochten tussen 2007 en 2013. Alle 183 vrouwen hadden tubadiagnostiek ondergaan middels laparoscopie, HSG of beide. Achtenveertig patiënten (26%) hadden tubaire infertiliteit en 135 vrouwen voldeden niet aan de criteria voor tubaire infertiliteit. In deze studie wordt de voorspellende waarde voor tubaire infertiliteit van de Medac CT IgG ELISA vergeleken met die van de multi-target Mikrogen ELISA. De resultaten tonen geen significant verschil tussen de Medac ELISA en Mikrogen ELISA in de voorspelling van tubaire infertiliteit. De positief voorspellende waarde (PPV) van de Mikrogen ELISA en Medac ELISA was respectievelijk 32% en 30%. De negatief voorspellende waarde (NPV) was respectievelijk 86% en 76%. De Mikrogen ELISA detecteerde dus bijna alle patiënten met tubaire infertiliteit, maar detecteerde ook meer patiënten zonder tubaire infertiliteit als positief (fout positieven). De Medac ELISA had minder fout positieven, maar identificeerde maar de helft van de patiënten met afwijkingen. De concordantie tussen

SAMENVATTING

de testen was matig. Een hogere concordantie werd verwacht omdat zowel Medac als Mikrogen ELISA antistoffen tegen hetzelfde MOMP-eiwit kunnen detecteren. De twee testen detecteren een andere patiënt-populatie als CT IgG positief. Aan de hand van deze studie kon worden geconcludeerd dat de Mikrogen ELISA een passende vervanging zou zijn voor de Medac ELISA, omdat de voorspellende waarden van beide assays niet significant verschillend zijn.

Op basis van bovengenoemde resultaten is besloten om de Mikrogen ELISA te vergelijken met de Mikrogen immunoblot. In **hoofdstuk 4** worden deze twee testen vergeleken in dezelfde studiestudiepopulatie als die gebruikt is voor de studie in hoofdstuk 3. De voorspellende waarde voor tubaire infertiliteit van beide testen werd vergeleken. De positief voorspellende waarde voor tubaire infertiliteit was niet significant verschillend tussen beide testen (33% vs. 39%) en de negatief voorspellende waarde van beide testen was 81%. Het verschil in sensitiviteit en specificiteit was echter wel significant verschillend, namelijk 65% vs. 52% (ELISA vs. immunoblot) en 54% vs. 71%. Deze uitkomst kwam overeen met andere studies waarin de immunoblot specifiek, maar minder sensitief dan de ELISA was. Dit significante verschil is te verklaren door de verschillende criteria voor een positieve uitslag van beide testen. De kappa-waarde van overeenkomst tussen beide testen was 0.45, ondanks het feit dat beide testen door hetzelfde bedrijf worden gefabriceerd en drie dezelfde CT IgG antilichamen kunnen detecteren.

Hoofdstuk 5 beschrijft een proof-of-principle studie, waarin een algoritme is ontwikkeld waarmee tubaire infertiliteit met grote zekerheid kan worden voorspeld. Dit algoritme maakte gebruik van verschillende combinaties van vijf CT IgG antistoffen en variaties in afkapwaarden van de titers binnen een patiëntpopulatie. Hetzelfde studie cohort als in hoofdstuk 3 en 4 is hierbij gebruikt. Tussen patiënten met en zonder tubaire infertiliteit werden significante verschillen gezien in de spreiding van antistof titers van de immunodominante CT eiwitten CPAF, HSP60, MOMP en OMP2. Op zichzelf konden de individuele antistoffen geen onderscheid maken tussen cases en controles, maar in combinatie wel. Met het algoritme zijn verschillende voorspelmodellen gemaakt die tubaire infertiliteit konden vaststellen binnen deze studiestudiepopulatie. Ieder voorspelmodel had daarbij een andere sensitiviteit en specificiteit. CPAF IgG kwam in elk model voor als voorspellende factor. Door anti-CPAF IgG met anti-HSP60 IgG te combineren, kon 18,2% van alle patiënten met tubaire infertiliteit met 100% zekerheid worden gedetecteerd. Antistoffen tegen TARP kwamen in geen van de

voorspelmodellen voor. De voorspelmodellen die in deze studie zijn ontwikkeld kunnen nog niet worden toegepast in de fertiliteitskliniek. Vooraf aan implementatie in de kliniek zou validatie van deze voorspelmodellen moeten plaatsvinden in een groter onafhankelijk cohort.

In **hoofdstuk 6** wordt de toegevoegde waarde van C-reactive proteïne (CRP) op een positieve CAT uitslag onderzocht voor de voorspelling van tubaire infertiliteit. CRP is een marker van laaggradige persisterende ontsteking wanneer de waarde van dit eiwit in het bloed tussen 3 en 10 mg/L is. Deze studie toonde geen toegevoegde waarde van minimaal verhoogd CRP (3-10 mg/L) op de positief voorspellende waarde voor tubaire infertiliteit van een positieve CAT uitslag van de Medac ELISA. Correcties voor BMI en roken, factoren die kunnen leiden tot minimaal verhoogd CRP, brachten geen significant verschil in de uitkomst. De conclusie van deze studie was dat minimale verhoging van CRP in het bloed niet geassocieerd was met tubaire infertiliteit in onze studiegroep van CAT positieve vrouwen.

Op basis van data uit een groot cohort van infertiele vrouwen die de fertiliteitskliniek van het Universitair Medisch Centrum Groningen bezochten tussen 2007 en 2017, zijn twee predictiemodellen voor tubaire infertiliteit ontwikkeld, die beschreven zijn in **hoofdstuk 7**. Met het eerste predictiemodel kon het risico op elke vorm van tubapathologie worden voorspeld. Het tweede predictiemodel voorspelde het risico op ernstige tubaire infertiliteit. In beide modellen zijn patiëntkarakteristieken zoals infertilitetsduur, gecompliceerde appendicitis in de voorgeschiedenis, verdenking hydrosalpinx op echo, en een positieve CAT uitslag als voorspelfactoren gebruikt. Beide modellen hadden een goed tot excellent voorspellingsvermogen, hetgeen een significante verbetering was ten opzichte van de voorspellende waarde van CAT alleen. Het voordeel van deze nieuwe modellen is dat de te gebruiken data op een goedkope en niet-invasieve manier tijdens het eerste consult voor de fertiliteit-workup te verkrijgen zijn. Op die manier kunnen ze voor de gynaecoloog behulpzaam zijn bij beslissingen over wel of niet uitvoeren van aanvullende, invasieve diagnostiek. Echter, voordat implementatie van deze predictiemodellen in de fertiliteitskliniek mogelijk is, moet externe validatie in een onafhankelijk infertilitetscohort plaatsvinden.

De algemene discussie van deze thesis, met daarin tevens de algemene conclusies en aanbevelingen, is te vinden in **hoofdstuk 8**. In dit hoofdstuk worden de bevindingen van dit proefschrift uitgezet tegen en vergeleken met resultaten van eerdere studies. Hoewel het een klein onderzoeksveld betreft, is het onderzoek naar CT serologie en de voorspelling van

SAMENVATTING

late complicaties erg actief en nieuwe studies worden frequent gepubliceerd. In de algemene discussie wordt aanbevolen om meer determinanten die het beloop van een CT infectie beïnvloeden, zoals het vaginale microbioom en genetica van de gastheer, te onderzoeken en indien mogelijk te implementeren in een toekomstig predictiemodel voor tubaire infertiliteit. Als met een dergelijk model een adequate, gepersonaliseerde risico inschatting voor elke patiënt mogelijk is, hoeven kostbare en invasieve diagnostische testen enkel nog toegepast te worden bij patiënten met een hoog risico voor tubaire infertiliteit.